

**eP2167****Avaliação de variantes missense no gene CFTR através de preditores in silico**

Elias Figueroa Rodrigues Berneira, Marcus Michels, Marina Siebert, Ursula Matte, Aline Castello Branco Mancuso, Rodrigo Ligabue-Braun, Maria Teresa Vieira Sanseverino - HCPA

A fibrose cística (FC) é uma doença monogênica de padrão de herança autossômico recessivo que se manifesta geralmente na infância e que possui alta mortalidade e morbidade. Mutações no gene regulador da condutância transmembrânica da fibrose cística, o gene CFTR, levam ao desenvolvimento da FC. O gene CFTR está localizado no braço longo do cromossomo 7 (locus 7q31.2) e apresenta 27 éxons distribuídos ao longo de 250 kb de DNA genômico. Após transcrição e processamento, o mRNA maduro é traduzido em uma proteína de 1480 aminoácidos. São descritas mais de 2000 variantes nesse gene, sendo que cerca de 40% delas são missense. Como a maioria dessas variantes ainda não têm sua patogenicidade confirmada, a análise por preditores in silico pode auxiliar na confirmação diagnóstica dos pacientes. O objetivo deste trabalho foi determinar a sensibilidade e a especificidade de oito diferentes preditores in silico ao compará-los com um banco de dados de anotação de variantes no gene CFTR, o CFTR2 (Aprovação no Comitê de Ética do HCPA GPPG 16-0644). Com vistas a isso, neste estudo analisamos 779 variantes de sentido trocado (missense) no gene CFTR (listadas no HGMD® professional 2016.2). Ao elaborarmos curvas ROC (n=57), o PolyPhen2, o PredictSNP e o PhDSNP foram os preditores que apresentaram maior área sob a curva (0,903; 0,902; 0,899; respectivamente), ou seja, a maior probabilidade de prever de forma correta uma variante como sendo patogênica quando ela é de fato patogênica. O PolyPhen2 apresentou sensibilidade igual a 0,71 e especificidade igual a 1,00. O PredictSNP apresentou sensibilidade igual a 0,88 e especificidade igual a 0,875. Ainda, o PhDSNP apresentou sensibilidade igual 0,80 e especificidade igual a 1,00. Com isso, nossos resultados sugerem que entre os preditores in silico estudados o PhDSNP parece ter o melhor desempenho para avaliar variantes missense no gene CFTR, dada sua elevada sensibilidade e especificidade em relação à classificação do CFTR2. Como há discordância na avaliação de patogenicidade das variantes entre os diferentes preditores in silico estudados, reforça-se ainda mais a necessidade de correlação clínica para a interpretação dos resultados de estudos moleculares em pacientes com FC. Palavras-chaves: fibrose cística, predição in silico, CFTR